

English Abstract from Derwent for SU930902  
(c)2003 THOMSON DERWENT

ACCESSION NUMBER: 1983-48633K

TITLE: Prepn. of thieno-indole derivs - by condensation of phenyl-hydrazine with methyl-carbethoxy-hydroxy-thiophene in acetic acid, used as intermediates.

INVENTOR(S): GRINEV, A N; LOMANOVA, E V; TROFIMKIN, Y U I

PATENT ASSIGNEE(S): ORDZHONIKIDZE CHEM-PHARM

PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG
SU---930902	B	19821015 (198320)		RU	3

PRIORITY APPLN. INFO: 1980SU-3220489 19801218

AB SU 930902 B UPAB: 19930925

Thieno-(3,2-b)-indolopyridine, thieno(3,2-b)-indolo (1,2,3-el) (1,5)-diazepine-7-(8H)-one, thieno-3,2-b-indolo-1,2,3-depyridazine-6-(7H)-one, have formula (I) (where X is -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>- or NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-). These cpds. described as new, are biologically active and can be used in other biologically active cpds. syntheses.

The new cpds. (I) are crystalline, weakly sol. in alcohol, sol. in DMF, DMSO and dioxan, stable in air substances. Their prepn. is based on Fisher reaction and involves condensation of a phenylhydrazine with 2-methyl-3-carboethoxy-4-hydroxythiophene in acetic acid at 70-100 deg. C, with or without an acidic catalyst.

Союз Советских  
Социалистических  
Республик



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

(II) 930902

## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(61) Дополнительное к авт. свид-ву -

(22) Заявлено 18.12.80 (21) 3220489/23-04

с присоединением заявки № -

(23) Приоритет -

Опубликовано 15.10.82. Бюллетень № 38

Дата опубликования описания 19.11.82

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

С 07 D 495/14

(53) УДК 547.892  
(088-81)

(72) Авторы  
изобретения

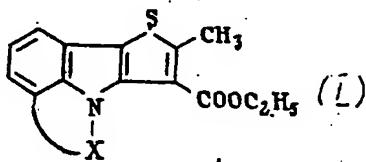
А.Н.Гринев, Е.В.Ломанова и Ю.И.Трофимкин

(71) Заявитель

Всесоюзный научно-исследовательский химико-  
фармацевтический институт им. Серго Орджоникидзе

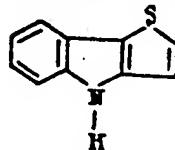
## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНО[3,2-*b*]ИНДОЛА

Изобретение относится к новым гетероциклическим системам, производным тиено[3,2-*b*]индола: тиено-[3,2-*b*]индолопиридину, тиено[3,2-*b*]-индоло[1,2,3-*e*1](1,5)диазепин-7-(8Н)-ону, тиено 3,2-*b* индоло-1,2,3-*d*е пиридин-6-(7Н)-ону общей формулы

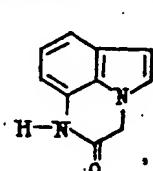


где X - группа формулы  $-(CH_2)_3-$ ,  $-NHC-CH_2-$  или  $-NH-C(CH_2)_2-$

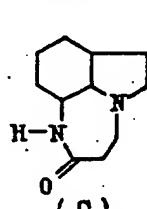
В литературе описаны системы типа A [1], B [2], C [3], имеющие следующие структурные формулы соответственно:



(A)



(B)



(C)

Гетероциклические системы, подобные системам в соответствии с данным изобретением, в литературе не описаны.

Новизна рассматриваемых систем состоит в том, что тиено[3,2-*b*]индольный цикл в положениях 4 и 8 сконденсирован с группировками  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2CONH-$  и  $-(CH_2)_2CONH-$ , что можно рассматривать как новое сочетание известных типов связей C-C и C-N.

Структура соединений общей формулы (I) подтверждена элементным анализом и спектральными характеристиками.

Соединения общей формулы (I) представляют собой кристаллические вещества, трудно растворимые в спирте, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде и диоксане, устойчивые на воздухе, с т.пл. от 109 до 293°C (в зависимости от значения X).

Соединения с общей формулой (I) включают в качестве фрагментов циклы индола и бензодиазепина.

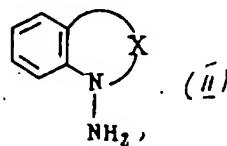
Учитывая противовоспалительную и гипотензивную активность некоторых производных индола [4], снотворные и транквилизирующие свойства производных бензодиазепина [4], а также

наличие биологической активности у производных индолодиазепина [3], можно предположить, что описываемые соединения, включающие указанные остатки в виде фрагмента, также могут представлять интерес как потенциальные биологически активные соединения.

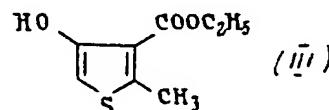
Кроме того, наличие таких функциональных групп, как  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCO}$ , в молекуле данных соединений позволяет предположить возможность использования соединений общей формулы (I) в качестве полупродуктов для синтеза различных биологически активных веществ.

Способ получения производных тиено[3,2-*b*]индола общей формулы (I) основан на известной в химии индола реакции Фишера - взаимодействии арилгидразинов с соответствующими кетонами [5].

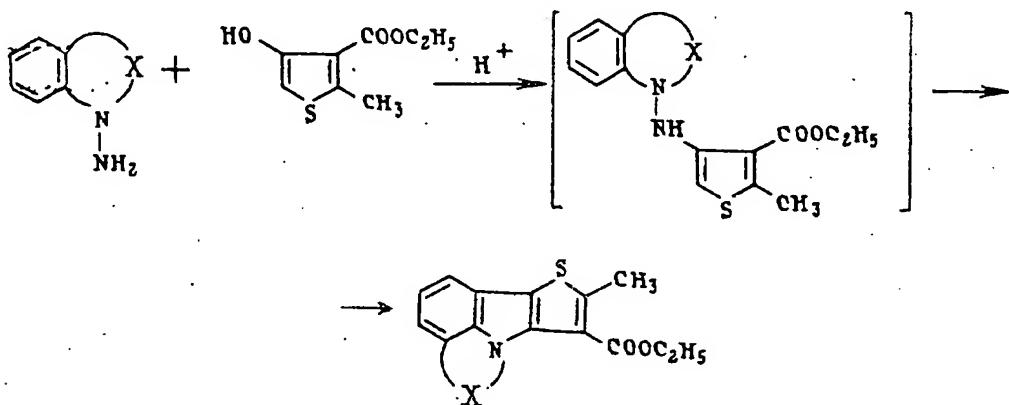
Соединения общей формулы (I) получают конденсацией фенилгидразина общей формулы



где X имеет указанные значения, с 2-метил-3-карбетокси-4-окситиофеном



в среде уксусной кислоты при 70-100°C.  
Схема процесса:



Процесс можно проводить как в присутствии кислого катализатора, так и без него.

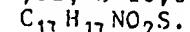
В качестве кислого катализатора используют обычно концентрированную соляную кислоту, *p*-толуолсульфокислоту, муравьиную кислоту.

При мер 1. Получение 2-метил-3-карбетокси-4-окситиено[3,2-*b*]индолопиридина.

К суспензии 7,4 г (0,04 моль) 2-метил-3-карбетокси-4-окситиофена в 75 мл 50%-ного раствора уксусной кислоты добавляют при перемешивании 7,5 г (0,05 моль) 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Смесь нагревают на кипящей водяной бане 2 ч, охлаждают под дном, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции.

Получают 9 г (30%) 2-метил-3-карбетокси-4,4- trimетилентиено[3,2-*b*]индола в виде кристаллов желтого цвета, растворимых при нагревании в спирте, диоксане, уксусной кислоте, т.пл. 107-109°C (из метанола), моль.вес. 299, 397.

Найдено, %: C 68,43; H 5,66; N 4,81; S 10,60.



Вычислено, %: C 68,20; H 5,72; N 4,68; S 10,71.

ИК-спектр ( $\nu$ ), см $^{-1}$ : 790 (тиофеновый цикл), 1690 (C=O).

УФ-спектр,  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{НМ}}$  (lg ε): 220 (4,4249 плечо), 240 (4,5611), 260 (3,9031), 315 (4,0334).

Получение исходного 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

К суспензии 32,4 г (0,2 моль) 1-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 300 мл метилового спирта и 103,6 г (1,6 моль) цинковой пыли при 10°C и энергичном перемешивании прикалывают 100 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу выдерживают при 10°C в течение 2-3 ч и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Избыток цинка отфильтровывают, от фильтрата полностью отгоняют метиловый спирт.

К оставшемуся раствору после охлаждения прибавляют концентрированный раствор едкого натра до сильнощелочной реакции (pH 10-12), экстрагируют

эфиром. Экстракт высушивают над едким натром. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме.

Т. кип. 120-125°C/5 мм рт.ст.

Выход 21,6 г (72,9%).

Пример 2. Получение 2-метил-3-карбетокситиено[3,2-*b*]индоло[1,2,3-de]пиридазин-6(7Н)-она.

К суспензии 3,5 г (0,02 моль) 1,нитрозо-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в 35 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании небольшими порциями добавляют 6,5 г (0,1 моль) цинковой пыли при температуре не выше 25°C. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 5-10 мл уксусной кислоты. К объединенному фильтрату (раствор 1-амино-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в уксусной кислоте) добавляют 3,7 г (0,02 моль) 2-метил-3-карбетокси-4-окситиофена и 2 мл (0,02 моль) концентрированной соляной кислоты. Нагревают при перемешивании на кипящей водяной бане 2 ч. Охлаждают льдом, разбавляют водой до помутнения, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод.

Получают 2,4 г (38%) 2-метил-3-карбетокситиено[3,2-*b*]индоло[1,2,3-de]пиридазин-6(7Н)-она в виде кристаллов оранжевого цвета, трудно растворимых в спирте, растворимых при нагревании в диоксане, диметилформамиде и диметилсульфоксиде, т. пл. 291-293°C (из диоксана), мол.вес. 314,37.

Найдено, %: С 60,92; Н 4,47; N 8,91; S 9,87.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

Вычислено, %: С 61,13; Н 4,49; N 8,91; S 10,20.

ИК-спектр (ν), см<sup>-1</sup>: 800 (тиофеновый цикл) 1680, 1710 (C=O).

УФ-спектр, λ<sub>макс</sub>нм (lg ε): 225 (4,4829), 400 (4,3424), 420 (4,2601).

Пример 3. Получение 2-метил-3-карбетокситиено[3,2-*b*]индоло[1,2,3-e1](1,5)диазепин-7(8Н)-она.

К суспензии 19 г (0,1 моль) 1-нитрозо-4-кетобензодиазепина (1,5) в 185 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании небольшими порциями добавляют 26 г (0,4 моль) цинковой пыли при температуре не выше 25°C. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 20 мл уксусной кислоты. К объединенному фильтрату [раствор 1-амино-4-кетобензодиазепина (1,5) в уксусной кислоте] добавляют 18,62 г (0,1 моль) 2-метил-3-карбетокси-4-окситиофена

и 11,7 мл (0,1 моль) концентрированной соляной кислоты. Нагревают при перемешивании на кипящей водяной бане 2 ч. Охлаждают льдом, разбавляют водой до помутнения. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод.

Получают 5 г (15%) 2-метил-3-карбетокситиено[3,2-*b*]индоло[1,2,3-e1](1,5)диазепин-7(8Н)-она в виде кристаллов бежевого цвета, трудно растворимых в спирте, растворимых при нагревании в диоксане, диметилформамиде, и диметилсульфоксиде, т.пл. 222-224°C (из диоксана), мол.вес. 328, 393.

Найдено, %: С 62,43; Н 5,33; N 8,40; S 9,87.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

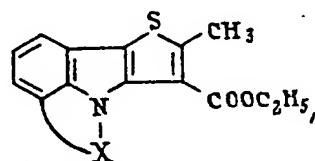
Вычислено, %: С 62,18; Н 4,91; N 8,53; S 9,76.

ИК-спектр (ν), см<sup>-1</sup>: 785 (тиофеновый цикл) 1660, 1690 (C=O).

УФ-спектр, λ<sub>макс</sub>нм (lg ε): 200 (4,1461), 225 (4,5315), 250 (4,3424), 310 (4,0569).

## 25 Формула изобретения

Производные тиено[3,2-*b*]индола общей формулы



где X - остаток формул -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-; -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

## 40 Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе  
1. E.Benägy, A.Baravial "Synthese von Oxythiophen-Derivaten aus Aminocrotonsäureestern", Ber. 1915, 48, S 593-604.

2. Гринев А.Н., Трофимкин Ю.И., Ломанова Е.В., Андреева Н.И., Машковский М.Д. Синтез и биологическая активность производных пирроло-[1,2,3-de]хиноксалина. - Хим.фарм.ж., 1973, № 7, с. 80-84.

3. Патент США № 3824230, кл. 260-329, 3 т, опублик. 16.07.74.

4. Машковский М.Д., Лекарственные средства. М., Медицина, 1977, т. 1, с. 180, 413, 34, 75-78.

5. Суворов Н.Н., Мамаев М.П., Родионов В.М. Синтез производных индола из арилгидразонов. Сб. "Реакции и методы исследования органических соединений", М., Госхимиздат. т. 9, 1959, с. 154.